

FOLLIKULAARISEN LYMFooman ENNUSTETEKIJÄT, HOITO JA HAITAT

Postila, Aleksi

Syventävien opintojen tutkielma

Syöpätaudit

Oulun yliopisto

Maaliskuu 2021

Ohjaaja: Outi Kuittinen LT

Tarkastaja: Taina Turpeenniemi-

Hujanen, Kliinisen syöpätautiopin

professori OYS

OULUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Lääketieteellinen tutkinto-ohjelma

TIIVISTELMÄ

Aleksi, Postila

Follikulaarisen lymfooman ennustetekijät, hoito ja haitat

Syventävien opintojen tutkielma

29 sivua, ei liitteitä

Onkologia on nopeasti kehittyvä lääketieteen erikoisala, jossa on kehitytty suurin harppauksin edeltävien vuosikymmenien aikana. Hoitojen jatkuvasti kehittyessä syöpäsairaus ei välttämättä ole enää primaaristi henkeä uhkaava diagnoosi. Tässä lääketieteen opintoihin kuuluvassa syventävien opintojen tutkielmassa perehdytään follikulaarisen lymfooman patogeneesiin, luokitukseen, diagnostiikkaan, ennustekijöihin, hoitoon ja hoidon haittavaikutuksiin. Tutkielmaan varten kerättiin Jyväskylän ja Joensuun keskussairaaloista tiedot 147 potilaasta, jotka olivat saaneet follikulaarisen lymfooman diagnoosin vuosina 1998-2016. Saadusta aineistosta analysoitiin Kaplan-Meier analyysillä viiden vuoden tautivapaana pysyneiden suhteelliseksi osuudeksi 68,7 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossaolon indeksiksi saatiin 91,6 prosenttia. Sekundaarisia syöpiä todettiin aineistossa neljä. Kerätty aineisto oli osa laajempaa kansainvälistä tutkimusaineistoa, jossa selvitettiin sekundaarisen hematologisen syövän riskiä follikulaarisen lymfooman hoitojen jälkeen.

Uusia follikulaarisen lymfooman diagnooseja tehdään Suomessa vuosittain noin 140. 2000-luvulla hoito on kehittynyt erityisesti kimeerisen anti-CD20 monoklonaalisen vasta-aineen eli Rituksimabin käyttöön ottamisen vuoksi. Edelleen kuitenkin olennaisessa osassa follikulaarisen lymfooman hoitoa on myös sytostaattipohjaiset terapiamuodot. Uusissa tutkimuksissa on havaittu hoitotulosten huomattavaa paranemista viimeisen vuosikymmenen aikana ja enää ei ole kyetty määrittämään follikulaarisen lymfooman elossaolon mediaania. Diagnoosin jälkeisen elinajan pidentyminen on ohjannut nykytutkimusta selvittämään entistä tarkemmin hoidon mahdollisia haittavaikutuksia. Jatkossa follikulaarisen lymfooman hoidossa tulisikin kiinnittää huomiota potilaan elämänlaatuun ja mahdollisiin sekundaarihaittoihin jo hoitomenetelmää valittaessa.

Avainsanat:

follikulaarinen lymfooma, ennustetekijät, hoito, rituksimabi, sekundaarimaligooma

SISÄLLYSLUETTELO

SISÄLLYSLUETTELO.....	3
1 JOHDANTO.....	4
1.1 Follikulaarinen lymfooma.....	4
1.2 Follikulaarisen lymfooman patogeneesi	5
1.3 Follikulaarisen lymfooman genetiikka	5
1.4 Follikulaarisen lymfooman luokittelu ja ennustetekijät.....	6
1.5 Follikulaarisen lymfooman diagnostiikka	8
2 FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN HOITO	8
2.1 Rituksimabi.....	10
2.2 Kemoterapia follikulaarisen lymfooman hoidossa ja sen haittavaikutukset.....	11
2.3 Stage I follikulaarisen lymfooman hoitokäytännöt.....	12
2.4 Stage III-IV luokkien follikulaaristen lymfoomien hoitokäytännöt ja ennuste	12
2.5 Uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoito	13
2.6 Tulevaisuuden hoitomuodot	14
2.7 Car-T-terapia.....	14
3 TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA	15
4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT	15
5 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	16
6 TULOKSET	17
6.1 Aineiston esittely	17
7 TAUTIVAPAA AIKA FOLLIKULAARISEN LYMFOOMAN ENSILINJAN HOITOJEN JÄLKEEN JA KOKONAISELOSSAOLOAIKA.....	19
7.1 FLIPI-ennustetekijän merkitys aineistossa	21
7.2 Sukupuolen, yleisoireiden ja Ann Arbor luokituksen vaikutus elossaoloon	23
7.3 Sekundaarimalignoomat aineistossa	25
8 POHDINTA	26
9 LÄHDELUETTELO	28

1 JOHDANTO

1.1 Follikulaarinen lymfooma

Follikulaarinen lymfooma on esiintyvyydeltään toiseksi yleisin imusolmukesyöpä ja se todetaan keskimäärin noin 60 vuoden iässä. Follikulaarinen lymfooma kattaa noin 35 % kaikista non-Hodgkinin lymfoomista ja noin 70% kaikista indolenteista lymfoomista. (Freedman. 2014)

Nykyisellä lääkehoidolla tauti usein saadaan remissioon, mutta aggressiivinen follikulaarinen lymfooma kehittää useasti itsestään uudestaan lääkehoidolle vastustuskykyisen version, jota on uudestaan hankalampi saada hallintaan. Nykyinen follikulaarisen lymfooman hoito perustuu pitkälti monoklonaalisen CD20 vasta-aineen (Rituximabi) käyttöön ja tarvittaessa käytetään lisäksi rituksimabiin yhdistettyä kemoterapiaa lisähyödyn saavuttamiseksi. Pienen tautikuorman potilaille myös seurantalinja on varsin toimivaa hoitoa. Lisäksi voidaan vaativimmissa tautimuodoissa käyttää myös sädehoitoja sekä auto- ja allogeenisia kantasolusiirtoja. (Kridel *et al.* 2012)

Follikulaarinen lymfooma on hitaasti etenevä tauti, joka kliinisesti ilmentyy hyvin heterogeenisesti. Osalla potilaista taudin kuva etenee alle kahdessa vuodessa aggressiivisimpiin taudinkuviin. Kehittyneet hoidot mahdollistavat pitkät tautivapaat ajat ja hyvän elämänlaadun sairastumisen jälkeenkin. (Hitz *et al.* 2011)

Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2017 follikulaarisen lymfooman viiden vuoden suhteellinen elossaolokuku oli 88 prosenttia sairastuneista ja Suomessa diagnosoitiin 291 follikulaarista lymfoomaa vuonna 2017. Follikulaarinen lymfooma todetaan keskimäärin hieman useammin naisilla kuin miehillä. (Malila *et al.* 2019)

Ennen follikulaarisen lymfooman toteamista potilaalla on yleensä ollut oireetonta lymfadenopatiaa jopa vuosien ajan. Tautimuutosta löytyy luuytimestä 70 prosentilla potilaista. Alle 20 prosentilla potilaista, joilla diagnosoidaan follikulaarinen lymfooma, todetaan tautiin liittyviä yleisoireita, joita kutsutaan myös B-oireiksi. Näitä oireita ovat selittämätön kuumeilu yli 38C, yöhikoilu, painon lasku yli 10 % edellisen 6 kk aikana. A-oireisessa follikulaarisessa lymfoomassa ei todeta yleisoireita. Myöhäisissä relapseissa todetaan potilailla enemmän yleisoireita. Alle 20 prosentilla sairastuneista on verikokeissa havaittavissa laktaattidehydrogenaasin nousu. (Hitz *et al.* 2011)

1.2 Follikulaarisen lymfooman patogeneesi

Morfologisesti follikulaarinen lymfooma on määritelty olevan pahanlaatuisten B-lymfosyyttien (germinal center B cells) hallitsematonta lisääntyntä jakaantumista. (Kridel *et al.* 2012)

Tutkimuksissa on havaittu taustalla olevan mahdollinen normaalien T-solujen muuttunut käyttäytyminen ja malignit muutokset soluissa, näistä tärkeimpänä t(14;18) translokaatio. Lisäksi follikulaarisen lymfooman muodostuminen vaatii muutoksia erilaisten geenien ilmentymisessä. Esimerkkinä tästä on sääntelyn vähentyminen PMCH, ETV 1 ja TNFRSF9 geneeissä. Muutoksena on myös T-solujen muuntunut liikkuvuus *in vitro*. (Freedman. 2014)

Taustalla on myös ei pahanlaatuista solulisää kuten T-lymfosyyttejä, follikulaarisia dendriittisoluja, makrofageja, sentrosyyttejä ja sentroblasteja. Follikulaarisen lymfooman histologinen luokittelu on perinteisesti tehty näytteessä olevien sentroblastien määrien perusteella. Follikulaarisen lymfooman histologinen luokka vaikuttaa syövän käyttäytymiseen. (Kridel *et al.* 2012)

1.3 Follikulaarisen lymfooman genetiikka

Arviolta 85 prosentilla follikulaarista lymfoomaa sairastavalla on t(14;18) mutaatio, mikä aiheuttaa BCL-2 proteiinin luennan yliaktiivisuutta. BCL-2 kuuluu proteiiniperheeseen, joka estää apoptoosia. Lisäksi 27 prosentissa follikulaarisista lymfoomista voidaan löytää toiminnallinen mutaatio H3K27 metyyli transferaasissa EZH2. Kuitenkin ajatellaan, että tarvitaan useita geneettisiä muutoksia follikulaarisen lymfoomaan syntymiseen. (Freedman. 2014)

Todetuista follikulaarisista lymfoomista 30–40 prosenttia muuntuu histologisesti aggressiivisemmaksi maligniteeteiksi, yleensä suurisoluisiksi B-solujen lymfoomaksi (DLBCL) toistaiseksi tuntemattoman patogeneettisen mekanismin kautta. Muuntumistodennäköisyys on noin kolme prosenttia vuodessa. Tarkoilla DNA-testauksilla on osoitettu, että follikulaarinen lymfooma ja DLBCL syntyvät erilaisten evoluutioiden kautta yhteisistä mutatoituneista esiastesoluista. Nykyisin ajatellaan, että follikulaarisen lymfooman transformoitumiseen liittyy sekalaisesti genetiikka, epigenetiikka ja yksittäiset solujen mikroympäristön muutokset, merkittävimpänä TP53 mutaatio. Esimerkki geneettisestä tai epigeneettisestä muutoksesta on CDKN2A/p1 kasvunrajoitegeenin muuntuminen epäaktiiviseksi ja Bcl6 proto-onkogeeninen translokaatio. CDKN2A/B geenin

luennan muuttuminen havaittiin 46,1 % muuntuneista follikulaarisista lymfoomista. (Pasqualucci *et al.* 2014)

1.4 Follikulaarisen lymfooman luokittelu ja ennustetekijät

Follikulaarisen lymfooman hoidossa paras ennustearvo on saavutettu FLIPI-pisteytyksellä (international prognostic index) ja histologisen asteen määrittelyllä (Taulukko 1). Myös kasvaimen mikroympäristön erityispiirteillä on merkitystä kasvaimen ennusteeseen ja käyttäytymiseen. FLIPI-pisteytys sisältää seuraavat viisi ennustuksellista tekijää: potilaan ikä, kasvaimen luokka, imusolmukealueiden määrä, laktaattidehydrogenaasi- ja hemoglobiini pitoisuus. FLIPI-pisteytys kehitettiin vuosina 1985–1992 follikulaarisen lymfooman ennusteen arvioimiseksi keräämällä ja tulkitsemalla 4167 follikulaarista lymfoomaa sairastaneen potilaan tiedot. Follikulaarisen lymfooman ennusteeseen on kehitetty myös paranneltu FLIPI 2-pisteytys, mutta sen paremmuutta verrattuna FLIPI-pisteytykseen ei ole vielä osoitettu ja FLIPI-pisteytystä edelleen pääosin käytetään. (Freedman. 2014)

Taulukko 1. FLIPI pisteytys ja follikulaarisen lymfooman ennuste FLIPI-määrittelyksen avulla

Ikä	yli 60 vuotta	1 piste
Hemoglobiini (Hb)	alle 120	1 piste
Laktaattidehydrogenaasi pitoisuus	noussut	1 piste
Imusolmukkeet	yli 4	1 piste
Levinneisyys	Luokat III ja IV	1 piste

Riskiryhmä	FLIPI riskipisteet	2 vuoden elossaolo	5 vuoden elossaolo	2 vuoden tautivapaa aika
Matala riski	0-1	98%	91%	84%
Keskimääräinen riski	2	94%	78%	70 %
Korkea riski	3 tai enemmän	87%	53%	42%

Follikulaarisen lymfooman levinneisyysluokitteluun käytetään yleisesti Ann Arbor luokittelua, joka jakaa follikulaarisen lymfooman neljään luokkaan (Taulukko 2). Ensimmäisessä luokassa lymfoomaa on yhdellä imusolmukealueella. Luokassa II lymfoomamuutoksia on kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella

palleaa. Luokassa III lymfoomaa on imusolmukkeissa molemmilla puolilla palleaa ja / tai pernassa. Luokassa IV lymfoomaa on laajasti molemmin puolin palleaa tai se on disseminoituneena ekstrapodaalisiin elimiin. (Dreyling *et al.* 2016)

Taulukko 2. Ann Arbor luokitus

Luokka	Alue
I	Lymfooma on yhdellä imusolmukealueella. Luokka IE, jos pesäkkeenä ekstrapodaalisessa elimessä.
II	Lymfoomaa esiintyy kahdella tai useammalla imusolmukealueella samalla puolella palleaa. Luokka II E, jos levinneisyys ekstrapodaaliseen elimeen.
III	Lymfoomaa on imusolmukkeissa kummallakin puolella palleaa. Luokka III E, jos levinneisyys ekstrapodaaliseen elimeen.
IV	Lymfooma on diffuusina tai disseminoituneena ekstrapodaalisesti

Follikulaariset lymfoomat jaetaan sentroblastipitoisuuksien mukaan neljään luokkaan (Taulukko 3). Luokat 1 ja 2 ovat alhaisen erilaistumisasteen luokkia, joissa pienet sentrosyytit ovat vallitsevia. Luokat 3A ja 3B ovat korkean erilaistumisasteen luokkia, joissa on vallitsevina suuremmat sentroblastisolut. 3A luokassa on yhä jäljellä sentrosyyttejä, mutta 3B luokassa ainoastaan sentroblastisoluja. On myös ajateltu, että 3B luokan follikulaarinen lymfooma olisi jo käytännössä hyvin lähellä suurisoluista B-solujen lymfoomaa. Follikulaarisessa lymfoomassa solut ovat pitkälle erikoistuneita ja follikulaarisen lymfooman korkeampi aste kertoo erityisesti aggressiivisempien solujen kasvaneesta määrästä. (Dreyling *et al.* 2016)

Luuydinnäytteissä on löydettävissä follikulaarisen lymfooman soluja, jotka ilmentävät monoklonaalisia kevytketjuja sekä antigeeneja CD19, CD20, CD10 ja BCL-6. Lisäksi follikulaarisen lymfooman solut ovat CD5 ja CD23 negatiivisia. (Freedman. 2014)

Taulukko 3. Follikulaarisen lymfooman histologiset luokat

Histologinen luokka	
1 (matala aste)	0-5 sentroblastia / korkean suurennoksen näkökenttä
2 (matala aste)	6-15 sentroblastia / korkean suurennoksen näkökenttä
3A (korkea aste)	yli 15 sentroblastia / korkean suurennoksen näkökenttä, (sentrosyyttejä nähtävissä)
3B (korkea aste)	yli 15 sentroblastia / korkean suurennoksen näkökenttä (kiinteä massa sentroblasteja)
Korkean suurennoksen näkökenttä =	
0,159 mm ²	

1.5 Follikulaarisen lymfooman diagnostiikka

Suurimmalla osalla potilaista on pieniä tai keskisuuria pinnallisia imusolmukkeita, jotka ovat jääneet pitkäksikin aikaa huomioimatta. Suurin osa diagnooseista tehdään pinnallisista imusolmukkeista otetuista näytteistä. Lisäksi hyödynnetään luuytimen aspiraationäytettä ja biopsiaa. Ohutneulanäytteillä ei päästä riittävään herkkyYTEEN follikulaarisen lymfooman diagnostiikassa. Tarvittavan biopsian ottaa KNK-lääkäri tai kirurgi riippuen imusolmukkeen sijainnista. Tietokonetomografian avulla kartoitetaan, kuinka laajalti suurentuneita imusolmukkeita on löydettävissä elimistöstä. Laajalle levinneessä taudissa positroni emissio tomografiaa (PET) voidaan myös hyödyntää. Kasvaimen luokituksessa hyödynnetään Ann Arbor luokitusta. (Hitz *et al.* 2011)

2 FOLLIKULAARISEN LYMFooman HOITO

Indolentti follikulaarinen lymfooma reagoi yleensä herkästi ensilinjan hoitoihin, mutta sillä on myös herkkä taipumus uusiutua ja vaatia jatkohoitoa. Joten voidaan ajatella, että vaikean levinneen asteen follikulaarista lymfoomaa ei tällä hetkellä voida parantaa perinteisellä kemoterapialla. Toisaalta follikulaarista lymfoomaa, joka ei aiheuta oireita voidaan seurata ilman hoitoja useitakin vuosia. (Izutsu. 2014)

Ranskalainen tutkimusryhmä on luonut GELF (Groupe d'Etudes des Lymphomes Folliculaire) kriteerit, jotka ottavat huomioon follikulaarisen lymfooman nykyoireet, kookkaan kasvaimen (>7 cm), imusolmukkeiden affisio > 3 cm kolmella tai useammalla imusolmukealueella, oireisen splenomegalian ja sisäelinten kompressiosta aiheutuvat oireet. Myös askiteksen ja pleuranesteen kertyminen on kriteerinä suuressa tautitaakassa (Taulukko 4). (Izutsu. 2014)

Follikulaarisen lymfooman hoito sisältää perinteisesti kemoterapiaa, sädehoitoa sekä immunoterapiaa. Erityisesti kimeerisen anti-CD20 monoklonaalisen vasta-aineen eli rituksimabin käyttöön ottaminen on muuttanut follikulaarisen lymfooman hoitokäytäntöjä. Kuitenkin stage III luokan follikulaarisessa lymfoomissa rituksimabilla ei kuitenkaan saavuteta parantavaa hoitoa. Hoitoa suunniteltaessa otetaan huomioon potilaan follikulaarisen lymfooman histologinen luokka, kasvainmassan määrä, aikaisemmat hoidot ja niiden vaikutus, sekä potilaan henkilökohtaiset tekijät kuten status, henkilökohtaiset voimavarat ja potilaan omat toiveet. (Izutsu. 2014)

Erityisesti nuoremmat ja hyväkuntoiset follikulaarista lymfoomaa sairastavat sekä ensimmäisen hoitokerran jälkeen lyhyen remission saavuttaneet potilaat hyötyvät auto- ja allogeenisistä kantasolusiirroista. Kirjallisuuskatsaus, joka käsitteli 904 allo- ja autogeenisen kantasolusiirron saanutta potilasta havaitsi seuraavaa: Allogeenisessä kantasolusiirrosta uusiutumisia 5 vuoden ajalla oli vähemmän, toisaalta se johti useammin hoidosta johtuviin kuolemiin. Viiden vuoden kuluttua allogeenisen kantasolusiirron jälkeen elossa oli 51 prosenttia ja autologisen kantasolusiirron jälkeen 62 prosenttia potilaista. Todennäköisesti paras hyötyriskisuhde saavutetaan allogeenisessä kantasolusiirrosta toisessa tai kolmannessa remissiassa. Ajatellaan yleisesti, että allogeenisestä kantasolusiirrosta hyötyy potilas, jonka tauti uusiutuu alle kahdessa vuodessa ja autologinen kantasolusiirto ei ole tuottanut riittävää vastetta. (Kahl & Yang. 2016)

Taulukko 4. GELF-kriteerit

GELF-kriteerit korkean tautitaakan potilaille
Yksittäisen kasvaimen koko yli 7 cm
3 tai useampi yli 3 cm kokoinen imusolmuke
Yleisoireet (B-oireet; selittämätön kuumeilu yli 38C, yöhikoilu, painon lasku yli 10 % edellisen 6 kk aikana)
Pernan koon kasvaminen napalinjan alapuolelle
Tautimassan aiheuttamat paineoireet
Pleura- tai peritoneaalinesteen kertyminen
5000 kasvainsolua / mm ³
Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle 1000 / mm ³
Trombosyytit alle 100000 / mm ³

2.1 Rituksimabi

Rituksimabi on kimeerinen anti-CD20 vasta-aine, jonka on osoitettu tehokkaaksi ja turvalliseksi hoidoksi useisiin CD20 molekyyliä ilmentäviin malingniteetteihin, kuten follikulaariseen lymfoomaan. Rituksimabia on alettu käyttää lymfoomien hoidossa 1990-luvun loppupuolelta alkaen ja se on monelta osin mullistanut follikulaarisen lymfooman, suurisoluisen B-solulymfooman, kroonisen lymfaattisen leukemian ja manttelisolulymfooman hoidon. Sen avulla tautivapaa aika ja elossaoloaika on pidentynyt näissä sairauksissa. Rituksimabi sitoutuu korkealla affiniteetilla CD20-antigeeniin, jota esiintyy runsaasti malignien B-solujen pinnalla. Rituksimabin tehokkuus perustuu oletettavasti neljään tekijään: vasta-aineriippuvaiseen solukon sytotoksisuuteen, fagosytoosiin, komplementti riippuvaiseen sytotoksisuuteen ja suoraan antituumori vaikutukseen esimerkiksi apoptoosin vaikutuksesta. Viime vuosina on myös rituksimabin pohjalta kehitetty uusia lääkeaineita kuten obinutsumabi, ofatumumabi, veltuzumabi ja ocrelizumabi. Tavoitteena on ollut kehittää lääkeaineita, joille follikulaarinen lymfooma ei kehittäisi resistenssiä yhtä herkästi kuin rituksimabilille. Kuitenkin edelleenkin käytännössä vain rituksimabi on laajassa terapeuttisessa käytössä sen tuttuuden ja hyvien käyttökokemusten vuoksi. (Salles *et al.* 2017)

Metanalyysissä, jossa oli mukana yhteensä 2315 potilasta, selvitettiin rituksimabi ylläpito-hoidon tehokkuutta follikulaarisen lymfooman hoidossa. Selvisi, että 29 potilasta oli hoidettava, jotta estettiin yksi kuolema viidessä vuodessa. Rituksimabi ylläpito-hoidolla

saavutettiin myös huomattavasti pidentynyt tautivapaa-aika riippumatta potilaan ennustetekijöistä. (Vidal *et al.* 2017)

Lancet-lehdessä julkaistussa tutkimuksessa vuodelta 2012 tutkittiin rituksimabi ylläpito-hoidon hyötyä ei ylläpitohoitoon potilailla, jotka olivat saaneet rituksimabia ja kemoterapiaa ensilinjan hoitona. Tutkimuksessa ei saatu merkittävää eroa elossaoloajassa. Sen sijaan tautivapaa-aika oli ylläpitohoitoa saaneilla pidempi. Kuitenkin ylläpitohoitoa saaneilla todettiin enemmän haittatapahtumia, joista merkittävimpinä olivat infektiot hoidon aikana. (Salles *et al.* 2011)

2.2 Kemoterapia follikulaarisen lymfooman hoidossa ja sen haittavaikutukset

Rituksimabin lisäksi follikulaarisen lymfooman hoidossa käytetään erilaisia lääkeaineyhdistelmiä, kuten CHOP ja CVP. CHOP on paljon käytetty sytostaattiyhdistelmä ja se sisältää syklofosfamidia, doksorubisiinia, vinkristiiniä ja predinisolonia (Coiffier *et al.* 2002). Doksorubisiini kuuluu antrasykliineihin, joilla tiedetään olevan huomattava kardiotoksinen vaikutus. D. Cardinalen tutkimuksessa vuodelta 2005 oli mukana 2625 potilasta, joista 28 prosenttia oli sairastanut non-Hodgkin lymfooman ja saanut siihen doksorubisiinia sisältävää kemoterapiaa. Heistä 6,2 prosenttia sairastui seuranta-ajalla NYHA (New York Heart Association) I-IV luokan sydämen vajaatoimintaan. Keskimääräinen seuranta-aika oli tutkimuksessa 5,2 vuotta. (Cardinale *et al.* 2015)

Vinkristiini sytostaatti kuuluu vinka-alkaloidien ryhmään ja sitä on käytetty laajasti syöpähoidoissa jo vuodesta 1963. Vinkristiinin antineoplastinen vaikutus perustuu tubuliinin polymerisaation estoon, joka vaikuttaa mikrotubuluksiin. Tämä estää solun normaalia jakautumista ja johtaa lopulta apoptoosiin. Vinkristiini aiheuttaa haittavaikutuksena sensorista ja motorista neuropatiaa. Tästä ilmentymänä on raajojen tunnottomuus, ihon parestesiat, jänteveyden menetys ja tasapainoheikkoudet. (Madsen *et al.* 2019)

Bendamustiini on follikulaarisen lymfooman hoidossa nykyään yleisesti käytetty sytostaatti, joka koostuu rakenteellisesti puriinin kaltaisesta bentsimidatsoli ytimestä ja siihen liittyneestä alkyloivasta rakenteesta. Tämän avulla sytostaatti saa aikaan solussa vahvan sytotoksisen reaktion, johon sen teho perustuu. Se vaikuttaa sekä jakautuviin että jakautumiskierron loppuvaiheessa oleviin soluihin. Bendamustiini syntetisoitiin alun perin jo vuonna 1971, mutta laajamittaiseen käyttöön follikulaarisen lymfooman hoidossa se on tullut vasta 2000-luvulla. Bendamustiini aiheuttaa verrattain vähän sivuvaikutuksia.

Kuitenkin ajatellaan sen olevan potentti sytostaatti lisäämään sekundaarisen syövän riskiä ja erytematoottisia ihorektioita. (Heider & Niederle. 2001)

2.3 Stage I follikulaarisen lymfooman hoitokäytännöt

Noin 25 prosentilla follikulaarista lymfoomaa sairastavilla on Stage I Ann Arbor luokan tauti, mikä tarkoittaa tautia olevan vain yhdellä imusolmukealueella. Periteisesti hoitona on käytetty paikallista sädehoitoa ja useissa retrospektiivisissä tutkimuksissa on havaittu merkittävän osan potilaista saavan pitkän tautivapaan ajan ilman muita liitännäishoitoja kuten kemoterapiaa. Vanhoissa tutkimuksissa on arveltu, että taudista parantuisi pelkällä sädehoidolla 40–50 prosenttia potilaista. Kuitenkaan tästä ei ole selvää osoitusta prospektiivisissä tutkimuksissa. (Izutsu. 2014) (Kahl & Yang. 2016)

Yhdysvalloissa tehdyssä tutkimuksessa, jossa oli mukana vajaa 500 Stage I follikulaarista lymfoomaa sairastanutta potilasta ei löytynyt selvää eroa eliniänodotteessa, jos potilaalle annettiin erilaisia kemoterapian tai sädehoidon ja immunoterapian yhdistelmiä. Mikäli yleisesti potilaan eliniänodote oli alle 15 vuotta, suositeltiin seurantalinjaa. (Kahl & Yang. 2016)

2.4 Stage III-IV luokkien follikulaaristen lymfoomien hoitokäytännöt ja ennuste

Histologiselta luokaltaan gradus 1-2 ja 3A luokkien stage III-IV follikulaariset lymfoomat ovat yleensä hyvin herkkiä nykyisille terapeuttisille hoidoille. Kirjallisuuden mukaan keskimääräinen eliniänodote on noin 12 vuotta. Nämä potilaat voidaan jakaa vielä neljään ryhmään sen mukaan, onko tautitaakka korkea vai matala ja ovatko potilaat oireettomia vai oireisia. Yleisesti tautitaakka arvioidaan suureksi, mikäli vähintään yksi GELF kriteereistä täyttyy. (Kahl & Yang. 2016)

Mikäli potilas on oireeton ja tautitaakka on pieni, voidaan hoito toteuttaa seurantaan tai pelkällä rituksimabi-hoidolla. Hyvää tutkimusta, jossa vertailtaisiin rituksimabihoidon hyötyjä pelkkään seurantaan on vielä vähän saatavilla. Alustavissa tutkimuksissa on rituksimabin käytöllä saatu tautivapaaseen aikaan pidennystä, ja tarve kemoterapian aloittamiselle olisi myöhentynyt. Rituksimabin aloitus voi parantaa myös potilaan henkistä jaksamista uuden mahdollisesti vakavan taudin kanssa. Kuitenkin eliniänodotteessa ei ole selkeää eroa. Tautitaakan ollessa oireettomalla potilaalla suuri voidaan harkinnan mukaan edelleen jatkaa seurantaan tai aloittaa rituksimabi yhdistettynä kemoterapiaan. (Kahl & Yang. 2016)

Oireisilla matalan tautitaakan potilailla hoito voi olla ainoastaan rituksimabilla, johon tarvittaessa yhdistetään kemoterapia. Oireisilla suuren tautitaakan potilailla hoitona on yleisesti rituksimabi ja kemoterapia ja tämän jälkeen rituksimabilla toteutettu ylläpitohoito. Yhdysvalloissa ennen bendamustiinin käyttöönottoa yleisemmin käytössä ollut rituksimabiin yhdistetty kemoterapia on ollut CHOP (60%) ja toiseksi yleisin CVP. R-CHOP on tuottanut parhaan riskihyötyprofiilin. Nykyisin bendamustiinilla on saavutettu parempi tehokkuus ja sillä on havaittu olevan vähemmän toksisuutta kuin CHOP hoidolla. Bendamustiinin käyttö lisäsi lääkkeen aiheuttamia erytematoottisia ihorektioita, mutta sillä oli vähemmän hematologista toksisuutta, alopesiaa, infektioita ja perifeeristä neuropatiaa. R- Bendamustiinin täydellisten hoitovasteiden määrä (complete response rate) oli 39,8% verrattuna R-CHOP vastaavaan 30,0%. Rituksimabi ylläpitoroidolla kahden kuukauden välein kahden vuoden ajan saavutettiin 75 prosentilla potilaista tautivapaa aika kahden vuoden seurannassa. Tautivapaana olevien suhteellinen osuus ilman ylläpitohoitoa oli vastaavasti 58 prosenttia. On ajateltu, että kahden vuoden ylläpitohoito on vielä turvallista, mutta tutkimukset, joissa olisi todistettu rituksimabi ylläpitoroidon turvallisesta jatkamisesta yli kahden vuoden puuttuvat. (Kahl & Yang. 2016)

2.5 Uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoito

Uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoito perustuu biopsianäytteen ottamiseen, jotta voidaan varmistaa oikea diagnoosi ja havaita mahdollinen muuntuminen aggressiivisemmaksi syöväksi. Tarvittaessa tulee hyödyntää PET-kuvausta tarkan biopsiapaikan löytämiseksi. Jatkohoidon valinta riippuu remission kestosta. Aikaiseen relapsiin, joka havaitaan alle 12-24 kuukauden kuluessa, voidaan kokeilla bendamustiinilla hoidetuille CHOP hoitoa ja CHOP saaneille bendamustiinilla hoitoa uuden vasteen saamiseksi. Rituksimabi kannattaa kombinoida hoitoon, mikäli rituksimabilla saavutettiin yli kuusi kuukautta kestänyt remissio. Joissain tapauksissa myös obinutzumabista on saatu lisähyötyä tautivapaan ajan pidentämiseksi. Harkittavaksi tulee myös autologinen kantasolusiirto. Vanhemmilla potilailla radioimmunoterapia voi tuoda tarvittavaa lisähyötyä. Rituksimabi ylläpitohoito voidaan aloittaa myös toisen linjan hoitona, mikäli lymfooma ei uusiutunut ensimmäisen ylläpitoroidon aikana. Nuoremmilla potilailla allogeenista kantasolusiirtoa voidaan harkita lisähyödyn saavuttamiseksi. (Dreyling *et al.* 2016)

2.6 Tulevaisuuden hoitomuodot

Vuonna 2018 usean sveitsiläisen yliopiston yhteistyönä julkaistiin katsaus meneillään olevista kokeellisista follikulaarisen lymfooman immunologisista hoitomuodoista. Katsauksen mukaan käynnissä oli tuolloin 26 tutkimusasetelmaa. (Stenner & Renner. 2018)

Vasta-aine pohjaiseen radioimmunoterapiaan (Antibody-Based Radio-Immunotherapy) on esitelty kaksi valmistetta Bexxar (131I-tositumomab) ja Zevalin (90Y-ibritumomab tiuxetan). Molemmilla hoitomenetelmillä on saavutettu merkittävää hoitovastetta. Noin 75 % Bexxar valmistetta saaneista on saanut hoidolle vasteen ja osalla potilaista follikulaarinen lymfooma on saatu pitkäkestoiseen remissioon. Kummankin hoitomuodon käyttö on rajoittunut vain muutamaa erikoistuneeseen syöpäkeskukseen maailmalla. (Stenner & Renner. 2018)

Ibrutinibi on bruton tyrosiinikinaasin inhibiittori, jolla on havaittu tehoa useisiin B-solu maligniteetteihin ja nyt näyttöä on saatu myös follikulaarisen lymfooman hoidossa. Ibrutinib vaikuttaa B-solureseptorin viestintään ja estää solun normaalia selviytymistä sekä jakautumista. Ibrutinib hoidosta on tehty tutkimuksia etenkin uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoidossa ja tehokkuudesta on saatu jonkin verran näyttöä. (Bartlett *et al.* 2018)

Idelalisibi on suun kautta otettava pienimolekyylinen PI3Kδ inhibiittori. Fosfatidyliinositoli-3-kinaasi (PI3K) vaikuttaa olennaisesti useisiin solun toimintoihin mukaan lukien jakaantumiseen, erilaistumiseen ja itsesäätelyyn. PI3Kδ:lla on olennainen rooli normaalissa B-solun kehityksessä ja sen estäminen aiheuttaa B-solulinjan solujen joutumisen apoptoosiin. Idelalisibista on yksi varteenotettava vaihtoehto lisää uusiutuneen follikulaarisen lymfooman hoitovalikoimassa. Sen tiedetään kuitenkin altistavan vaikeille infektioille. (Cheah & Fowler. 2016)

2.7 Car-T-terapia

CAR-T-soluterapia (Chimeric antigen receptor T-cell therapy) on uusi kehitteillä oleva terapiamuoto syöpien hoidossa. Erityisesti anti-CD19 CAR-T soluilla on saatu merkittäviä vasteita usea eri alatyypin B-solulymfoomien hoidossa ja erityisen hyödylliseksi se ajatellaan potilaille, joille perinteiset hoitomuodot eivät ole saaneet aikaan hyvää hoitovastetta. Kimeerinen antigeenireseptori on yhdistynyt proteiini, joka sisältää antigeenin tunnistavan osan ja T-solun viestintäalueen. CAR-T soluterapiassa potilaan omia

T-soluja kerätään ja muokataan tunnistamaan syöpäkudos. Näin potilaan omaa immuunijärjestelmää voidaan hyödyntää esimerkiksi follikulaarisen lymfooman hoidossa. (Brudno & Kochenderfer. 2018)

3 TUTKIMUKSEN TEOREETTINEN TAUSTA

Erityisesti rituksimabin markkinoille tulon jälkeen follikulaarisen lymfooman hoitotulokset ja sairauden ennuste ovat huomattavasti parantuneet. Useissa tutkimuksissa on tullut ilmi, että riski sekundaarisyövälle follikulaarisen syövän hoitojen jälkeen on kasvanut. Erityisessä riskissä ovat nuoret potilaat ensimmäisen hoitojakson jälkeen kehittyvälle myelodysplastiselle syndroomalle (MDS) tai akuutille myeloiselle leukemialle (AML) sekä kiinteille keuhko, virtsarakko ja paksusuolisyöville. Retrospektiivisessä seurantatutkimuksessa, jossa oli mukana 563 todettua indolenttia follikulaarista lymfoomaa sairastunutta potilasta vuosilta 1988-2003, havaittiin 16 vuoden seurannan aikana 13 prosentilla sekundaarinen syöpä, joka aiheutti kuoleman. Keskimäärin kiinteä sekundaarinen syöpä todettiin 52 kuukautta ja MDS/AML 25 kuukautta follikulaarisen lymfooman diagnosoinnin jälkeen. Sekundaarisen syövän riski oli korkeampi, kuin syövän riski keskimäärin väestössä. Tutkimuksessa havaittiin, että sekundaarisen syövän riskiä lisäsi korkeampi diagnoosi-ikä, mies sukupuoli ja fludarabiinia sisältänyt hoito. (Sacchi *et al.* 2008)

British Journal of Haematology -lehdessä julkaistussa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin, että 6–11 prosentille bendamustiinia ensilinjan hoitona follikulaariseen lymfoomaan saaneista potilaista kehittyi seurannan aikana riski saada MDS/AML. Keskimääräinen seuranta-aika oli 8,9 vuotta. Vuosittainen ilmaantumisriksi oli noin 0,5 %/henkilö/vuosi. Tutkimuksessa havaittiin, että MDS/AML todettiin keskimäärin 89 kuukautta lymfoomadiagnoosin jälkeen. (Martin *et al.* 2017)

4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSONGELMAT

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kuinka suuri riski follikulaarista lymfoomaa sairastavalla potilaalla on saada hoidosta johtuva sekundaarinen MDS ja/tai AML. Ennen rituksimabilääkityksen käyttöön ottamista mediaani elossaoloaika oli follikulaarisen lymfooman diagnosoinnin jälkeen 7-8 vuotta. Rituksimabilääkitys on kuitenkin parantanut elossaoloaikaa selvästi ja potilaat eivät enää kuolekaan primaariin syöpään vaan mahdollisesti hoitojen, erityisesti alkyloivien karsinogeenisten sytostaattien, aiheuttamiin myöhäishaittoihin kuten sekundaariseen syöpään.

5 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

Aineistoksi kerättiin potilaita, joilla oli follikulaarisen lymfooman diagnoosi vuosilta 1998-2016 Joensuun ja Jyväskylän keskussairaaloista joulukuussa 2016. Keskussairaaloista haettiin potilastapauksia C82 ja C83 alkuisilla ICD -diagnoosikoodeilla. Saadusta aineistosta valikoitiin sairauskertomustekstien tai kirjoitetun diagnoosin perusteella potilaat, joilla oli ollut follikulaarisen lymfooman diagnoosi. Tällä menettelyllä aineistoon saatiin 161 potilasta. Kuitenkaan kaikista potilaista ei ollut saatavilla riittäviä perustetietoja, kuten tarkkaa diagnoosipäivämäärää tai tietoa oli muuten hyvin rajallisesti. Potilaan ensimmäinen lymfoomadiagnoosi oli annettu epävarmoin perustein. Osa potilaista oli ollut keskussairaalan seurannassa hyvin vähän aikaa ja tietoja oli rajallisesti saatavissa. Tämän syventävien opintojen aineistoksi valikoitui lopulta 147 potilasta.

Aineistoon kerättiin tiedot potilaiden iästä, sukupuolesta, lymfooman histologisesta luokituksesta, follikulaarisen lymfooman hoitolinjasta, hemoglobiini- ja laktaattidehydrogenaasitasoista diagnoosi hetkellä, mahdollisen follikulaarisen lymfooman uusiutumisen päivämäärä ja diagnoosi, uusi hoitolinja, mahdollisen sekundaarisen syövän diagnosoinnin päivämäärä ja kuolinaika. Lisäksi potilaskertomuksen tai radiologisen lausunnon tiedoista laskettiin AnnArbour luokka. Kerättyjen tietojen pohjalta laskettiin myös FLIPI-pisteet, mikäli käytettävissä oli riittävät tiedot. Suurimmaksi osaksi aineisto oli kerättävissä sähköisistä sairaskertomusjärjestelmistä. Tarvittaessa täydentäviä tietoja etsittiin myös arkistosta. Aineistoon kerättiin tieto seurantastatuksesta sen mukaan, oliko potilas elossa vai kuollut ja oliko tauti remissioissa, uusiutunut tai hoitamatta. Ongelmaksi osoittautui löytää tarvittavat tiedot potilaiden kuolinpäivästä, koska kunnallisten sairaskertomusten tietoja kuolinpäivistä ei ollut käytettävissä ja tietoa kuolinpäivästä ei välttämättä näkynyt keskussairaalan tietojärjestelmissä. Aineistossa 33 potilaan seurantastatuksena oli kuolema, mutta vain 18 heistä oli tiedossa oleva kuolinpäivä tai tarkka viimeinen seurantapäivä.

Aineiston keräämistä varten oli haettu lupa alueelliselta eettiseltä toimikunnalta. Aineiston potilaan tiedot kerättiin aluksi erilliselle lomakkeelle, jonka jälkeen tiedot siirrettiin Excel-tilukseen ilman potilaan tunnistetietoja. Tarkempaa tilastollista analyysia varten Excel-tilukon tieto siirrettiin vielä SPSS-ohjelmaan, jonka avulla oli mahdollista tehdä Kaplan-Meier analyysi ja määrittää tulosten tilastollinen merkitsevyys. Aineiston pienestä koosta tulosten tilastollinen merkittävyys ei ollut riittävä.

Aineiston kerääminen tätä syventävää tutkimusta varten oli osa isompaa tutkimushanketta, jossa aineistoksi kerättiin yhteensä 1045 potilaista. (Risk of secondary haematological malignancies in patients with follicular lymphoma: an analysis of 1028 patients treated in the rituximab era). (Prusila *et al.* 2019)

6 TULOKSET

6.1 Aineiston esittely

Aineiston 147 potilaasta 67 oli saanut sairaalassa sairaalan onkologin antamaksi diagnoosiksi C82.01 (Follikulaarinen itukeskussolulymfooma, vaikeusaste I), 43 potilaalla diagnoosina oli C82.1 (Follikulaarinen itukeskussolulymfooma, vaikeusaste II) ja 16 potilaalla diagnoosina oli C82.2 (Follikulaarinen itukeskussolulymfooma, vaikeusaste III). Osalla potilaista tauti oli lopulta osoittautunut diffuusiksi non-Hodgkinin lymfoomaksi, suurisoluiseksi B-solulymfoomaksi tai diagnoosi oli jäänyt määrittelemättömäksi.

Aineiston perusteella (Taulukko 5) ensimmäisen follikulaarisen lymfooman diagnoosi oli keskimäärin asetettu noin 60 vuoden iässä. Aineiston nuorin potilas oli ollut diagnoosihetkellä 19-vuotias ja vanhin potilas 92-vuotias. Miehet saivat keskimäärin ensimmäisen diagnoosin 2,6 vuota aiemmin kuin naiset. Aineistossa seuranta-ajan keskiarvo oli 6,2 vuotta ensimmäisestä lymfoomadiagnoosista. Aineistossa miehiä oli 72 ja naisia 75 potilaista. Diagnoosihetkellä B-oireita oli 10,2 prosentilla potilaista. Tietoa mahdollisista B-oireista ei ollut luotettavasti käytettävissä 16,3 prosentissa tapauksista. Tieto hemoglobiinitasosta oli diagnoosihetkellä käytettävissä 126 potilaasta. Hemoglobiini oli 95,5 prosentilla naisista viitealueella eli välillä 117-155 g/l. Miehillä vastaavasti hemoglobiini oli 71,7 prosentilla viitealueella ei välillä 134-167 g/l. Laktaattidehydrogenaasi oli määritelty diagnoosivaiheessa 104 (70,8 prosentilta) potilaista ja se oli koholla 32 potilaalla. Viiterajoina oli 18-69 vuotiailla laktaattidehydrogenaasin pitoisuus yli 205 U/l ja yli 70 vuotiailla pitoisuus yli 255 U/l.

Potilaista 41,6 prosenttia sai Ann Arbor luokaksi III ja 24 prosenttia sai Ann Arbor luokaksi II. Histologiselta luokaltaan 87,7 prosenttia aineiston potilaista kuului luokkaan gradus 1–2, 10,2 prosenttia luokkaan gradus 3 ja kaksi prosenttia kuului luokkaan gradus 3A. FLIPI-pisteitä diagnoosivaiheessa 0–1 sai 30,5 % potilaista, 2 pistettä 32,2 prosenttia potilaista ja 3–5 pistettä 28,8 prosenttia potilaista. Yhden hoitolinjan sai aineiston potilaista 114. Kaksi hoitolinjaa sai 44 potilaista ja kolme tai useamman hoitolinjan sai potilaista 20.

Potilaista 65,3 prosenttia sai ensilinjan hoitona rituksimabia ja 59,9 prosenttia potilaista sai ensilinjan hoitona CHOP kemoterapiaa. Seuranta oli ensilinjan hoitona 3,4 prosentilla potilaista. Sätehoitoa sai ensilinjan hoitona 25,2 prosenttia potilaista. 8,2 prosenttia potilaista sai ensilinjan hoitona bendamustiinia. Aineiston potilaista 6,8 prosenttia sai kantasolusiirron jossain vaiheessa hoitojen aikana.

Taulukko 5. Aineiston potilaiden esittely

	n	%	ei tiedossa n	ei tiedossa %
Kaikki potilaat	147			
Seuranta-aika mediaani	6,2 vuotta			
Diagnoosi-Ikä mediaani (vaihtelu)	60,09 vuotta (19-92)			
Miehiä / Naisia	72 / 75	49 / 51		
B-oireita diagnoosihetkellä	15	10,2	24	16,3
Määritetty LDH-taso diagnoosihetkellä	104	70,8	43	29,2
LDH taso koholla diagnoosihetkellä	32	21,8		
Määritetty hemoglobiinitaso diagnoosihetkellä	126	85,7		
Hemoglobiini taso viitealueella naisilla	63	95,5	9	12,0
Hemoglobiini taso viitealueella miehillä	43	71,7	12	16,7
AnnArbour			10	
1	19	13,9		
2	33	24,0		
3	57	41,6		
4	28	20,4		
Histologinen luokka				
1-2	128	87,7		
3	15	10,2		
3A	3	2,0		
Määrittelemätön	2	1,4		
FLIPI-pisteet			29	19,7
0-1	36	30,5		
2	38	32,2		
3-5	34	28,8		
Annettujen hoitolinjojen kokonaismäärä				
1	114	77,6		
2	44	29,9		
3 tai enemmän	20	13,6		
Hoitona seuranta 1.linjan hoitona	5	3,4		

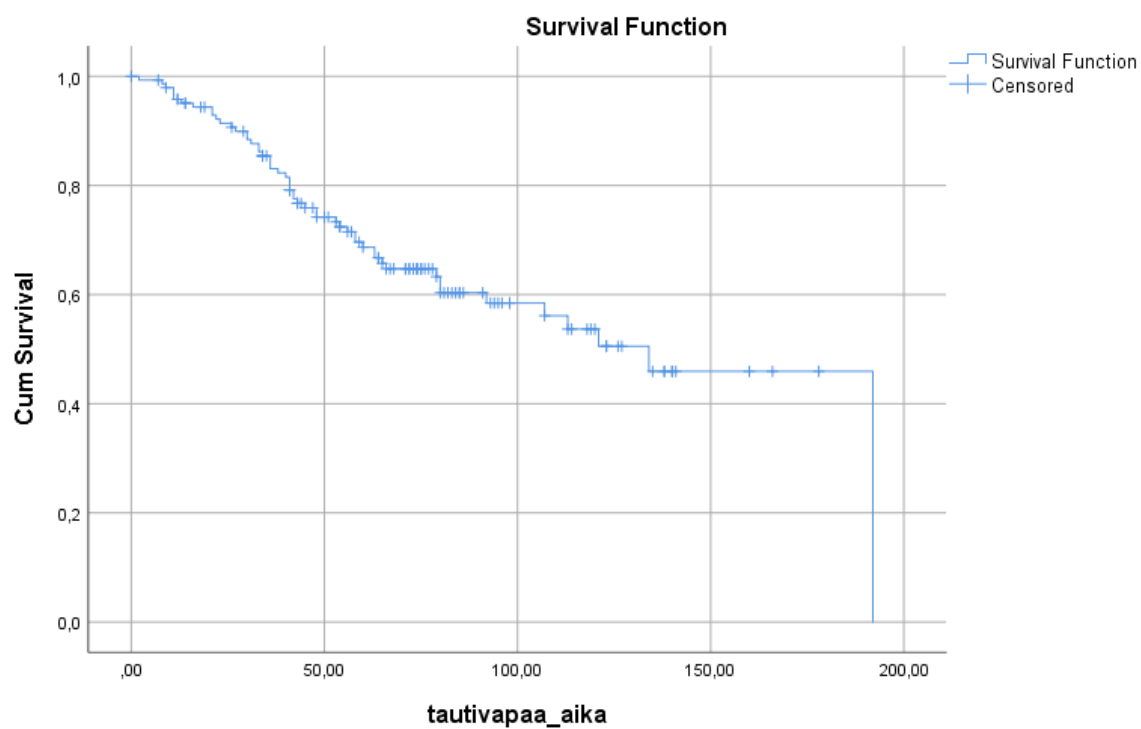
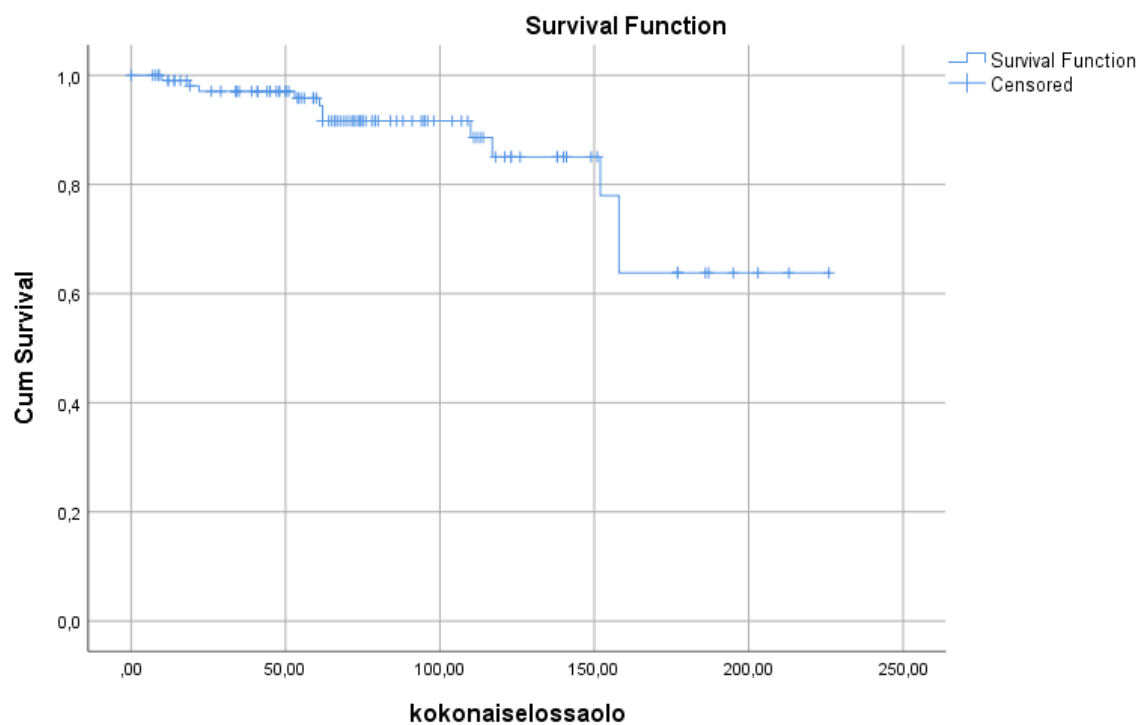
Sädehoito 1.linjan hoitona	37	25,2
Sädehoito käytössä jossakin hoitolinjassa	46	31,3
CHOP 1. linjan hoitona	88	59,9
Bendamustiinia sisältänyt 1. linjan hoito	12	8,2
Bendamustiinia käytössä jossakin hoitolinjassa	25	17,0
Fludarabiinia sisältänyt 1.linjan hoito	2	1,4
Fludarabiinia jossain vaiheessa	8	5,4
COP 1.linjan hoitona	3	2
Rituksimabi käytössä jossakin hoitolinjassa	115	78,2
Rituksimabi 1.linjan hoidossa	96	65,3
Rituksimabi ylläpitohoito 1. linjan hoidossa	44	29,9
Kantalsolusiirto käytössä jossakin hoitolinjassa	10	6,8
Sekundaaristen maligniteettien diagnoosit	4	2,7
AML/MDS	1	0,7
Muu kiinteä kasvain	3	2,0

7 TAUTIVAPAA AIKA FOLLIKULAARISEN LYMFooman ENSILINJAN HOITOJEN JÄLKEEN JA KOKONAISELOSSAOLOAIKA

Aineiston pohjalta analysoitiin tautivapaa aika potilaan ensimmäisestä follikulaarisen lymfooman diagnoosista havaittuun ensimmäiseen lymfooman uusiutumiseen (kuvaaja 1). Taudin uusiutumien oli varmistettu biosialla. Koko aineistossa tautivapaa ajan mediaani oli 121 kuukautta (10,3 vuotta). Kahden vuoden tautivapaa-aika oli 91,4 prosenttia ja viiden vuoden tautivapaa aika oli 68,7 prosenttia.

Kokonaiselossaolo kahden vuoden kuluttua follikulaarisen lymfooman diagnoosista oli aineiston perusteella 97,1 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossaolo oli 91,6 prosenttia. Kokonaiselossaloajan mediaania ei aineistosta voinut määrittää. Kokonaiselossaolokuluun on laskettu mukaan kaikki seuranta-aikana kuolleet. Kuolinsyitä ei ole erikseen kirjattu.

Kuvaaja 1. Kaplan Meier kuvaajat aineiston potilaiden tautivapaasta ajasta ja kokonaiselossaolosta



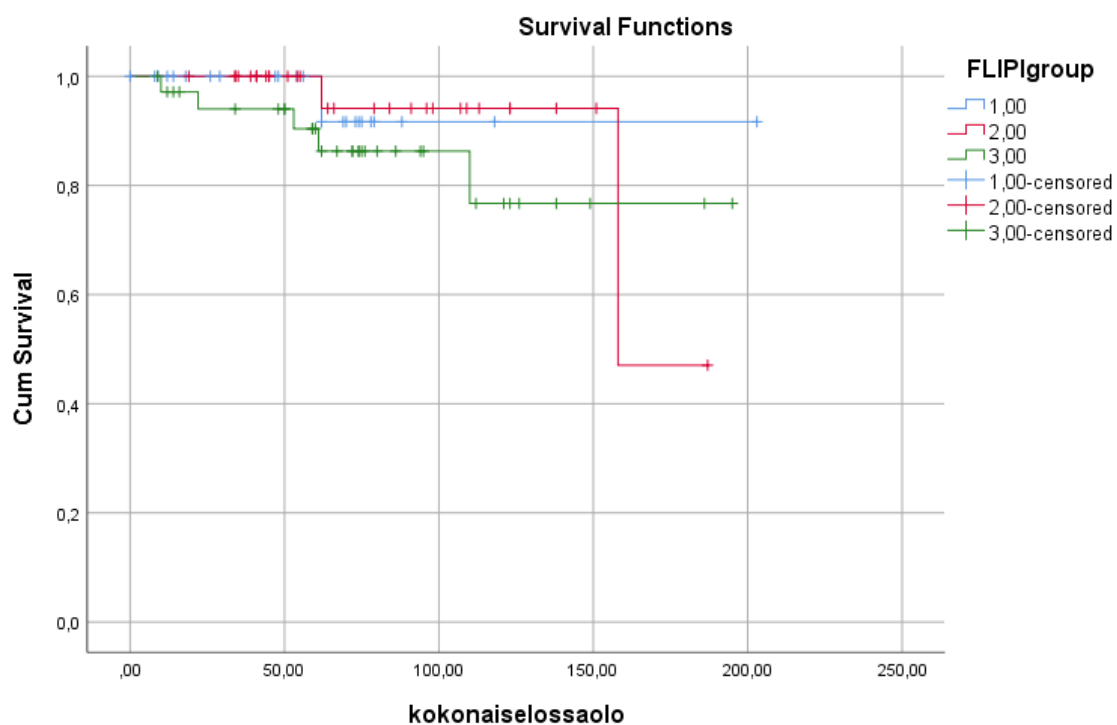
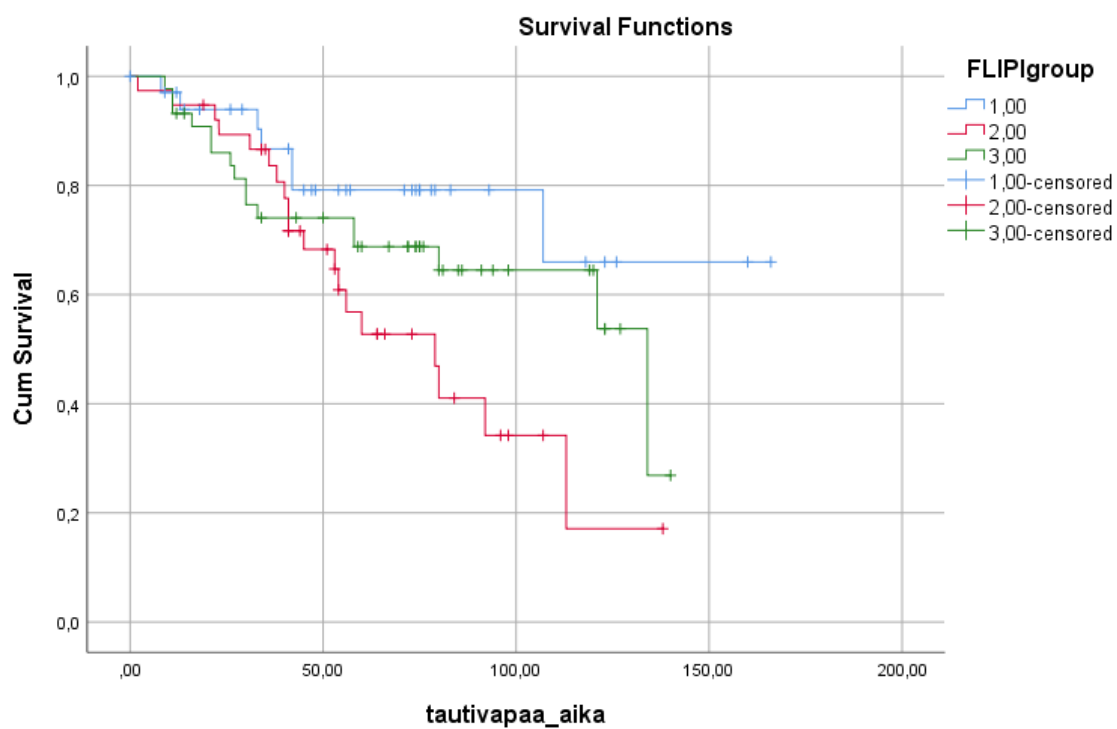
7.1 FLIPI-ennustetekijän merkitys aineistossa

Tautivapaa aika määritettiin aineiston perusteella myös FLIPI-ennustekijä pisteytyksen mukaan. FLIPI-ryhmässä I potilailla oli nollasta yhteen FLIPI-pistettä diagnoosivaiheessa (kuvaaja 2). Kahden vuoden tautivapaa aika oli 93,9% ja viiden vuoden tautivapaa-aika 79,2 %. Kahden vuoden kokonaiselossaolo oli ryhmässä 100 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossaolo oli 91,7 prosenttia

FLIPI-ryhmässä II potilailla oli kaksi FLIPI-pistettä ja kahden vuoden tautivapaa aika oli 89,3 prosenttia ja viiden vuoden tautivapaa aika oli 52,8 prosenttia. Vastaavasti kahden vuoden kokonaiselossaolo oli ryhmässä 100 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossaolo 94,1 prosenttia

FLIPI-ryhmässä III potilailla oli FLIPI-pisteitä kolme tai enemmän. Kahden vuoden tautivapaa-aika oli 86 prosenttia ja viiden vuoden tautivapaa-aika oli 68,8 prosenttia. Vastaavasti kahden vuoden kokonaiselossaolo oli ryhmässä 94,0 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossaolo 86,3 prosentt

Kuvaaja 2. FLIPI-pisteiden vaikutus aineiston potilaiden tautivapaaseen aikaan ja kokonaiselossaolokaan

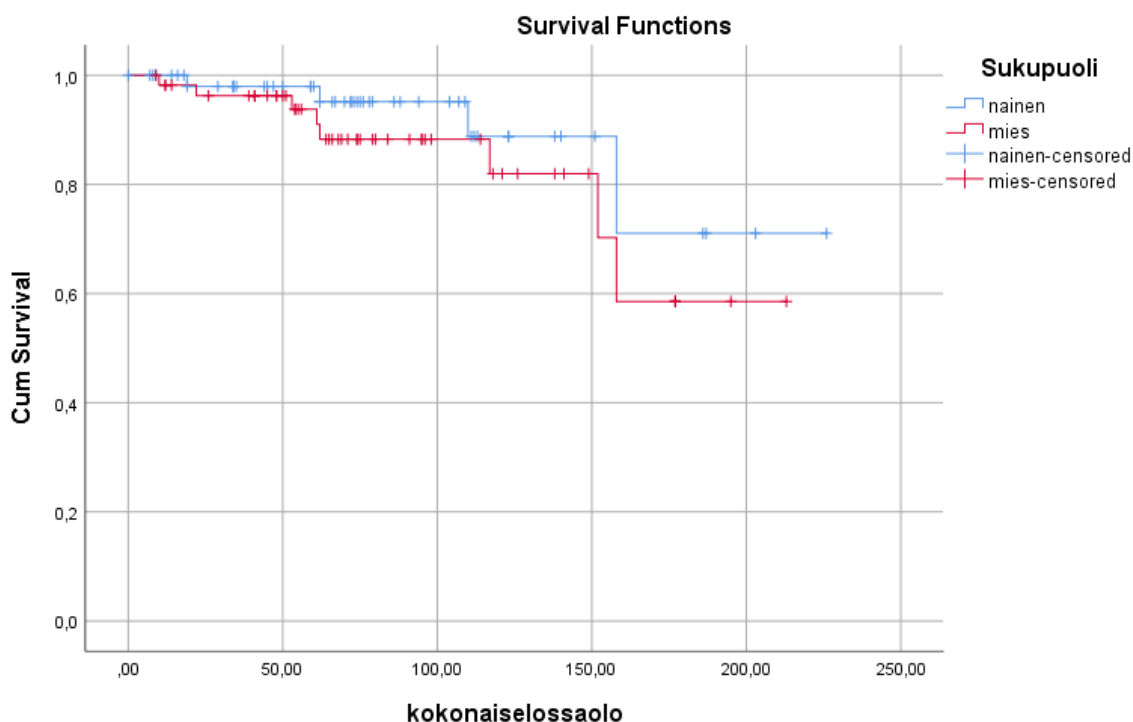


7.2 Sukupuolen, yleisoireiden ja Ann Arbor luokituksen vaikutus elossaoloon

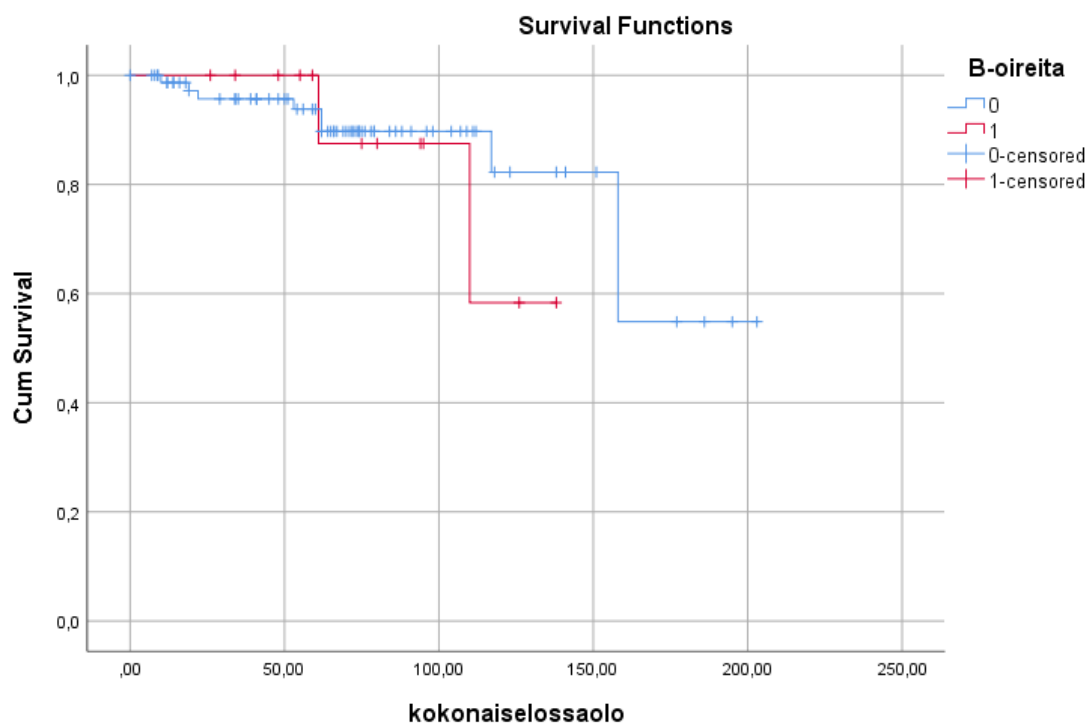
Follikulaarisessa lymfoomassa naisten viiden vuoden kokonaiselossaololuku oli 95,2 prosenttia ja miesten 88,3 prosenttia (Kuvaaja 3). Yleisoireisilla potilailla (B-oireet) viiden vuoden kokonaiselossaolo oli 87,5 prosenttia (Kuvaaja 4). Vastaavasti potilailla, joilla ei ollut B-oireita viiden vuoden kokonaiselossaolo oli 89,7 prosenttia.

Ann Arbor luokissa kahden vuoden ja viiden vuoden kokonaiselossaolo tulokset seuraavat: luokka I 100 prosenttia ja 90,9 prosenttia, luokka II 100 prosenttia ja 90,9 prosenttia, luokka III 95,7 prosenttia ja 92,5 prosenttia, luokka IV 94,7 prosenttia ja 88 prosenttia (Kuvaaja 5.).

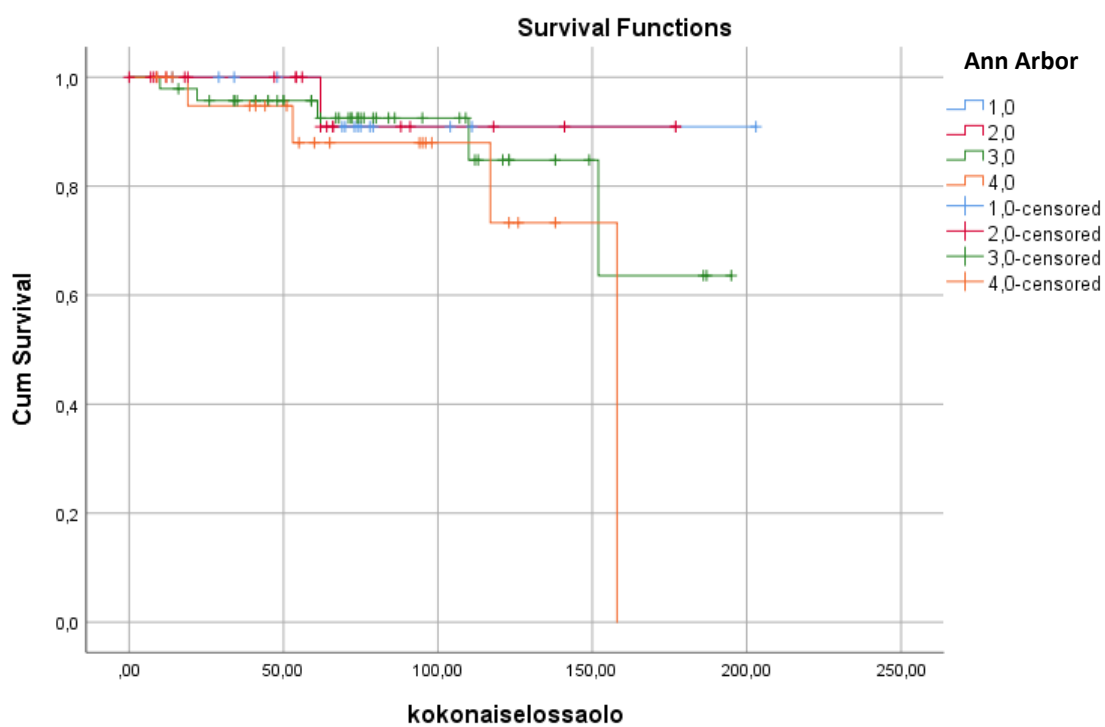
Kuvaaja 3. Sukupuolen vaikutus kokonaiselossaoloon



Kuvaaja 4. B-oireiden vaikutus kokonaiselossaoloon



Kuvaaja 5. Ann Arbor luokan vaikutus kokonaiselossaoloon

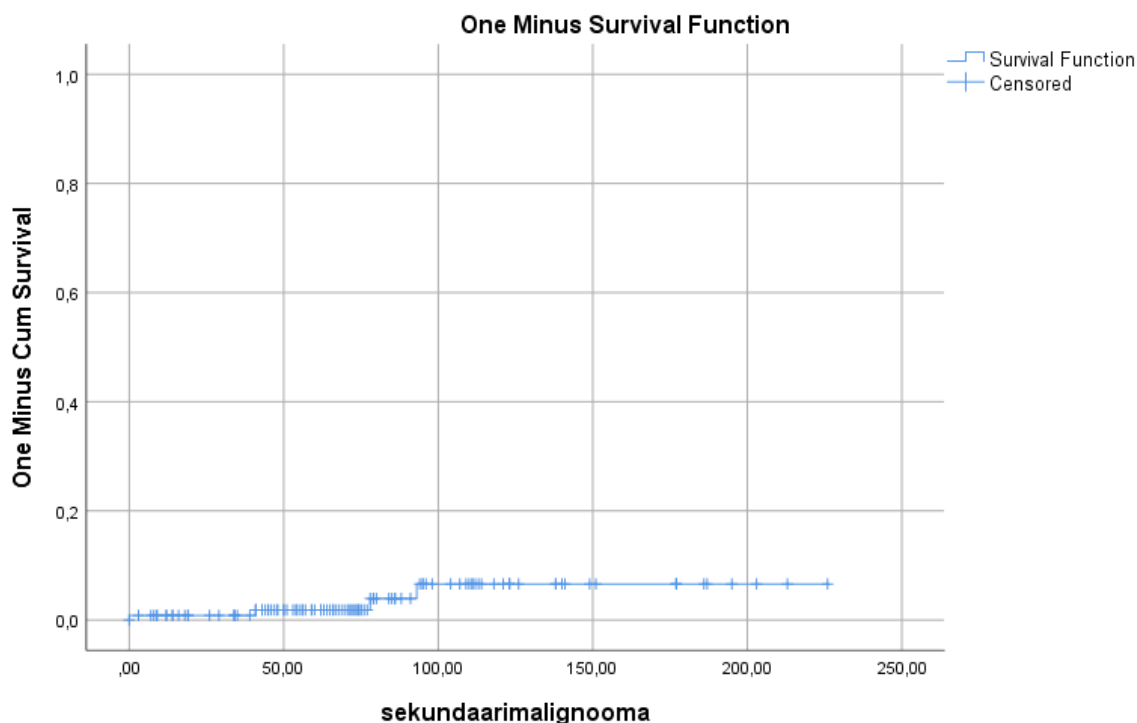


7.3 Sekundaarimalignoomat aineistossa

Aineiston potilaista neljällä todettiin sekundaarimalignooma (2,7 prosenttia potilaista). Yksi akuutti promyelosyyttinen leukemia, yksi rintasyöpä, yksi munuaissyöpä ja yksi maksasyöpä. Akuutti promyelosyyttinen leukemia todettiin potilaalla 41 kuukautta lymfoomadiagnoosin jälkeen. Potilas sai diagnoosivaiheessa ainoastaan sädehoidon ja seurannan. Syövän uusiutuminen havaittiin 28 kuukautta myöhemmin, joilloin potilas sai Rituksimabi + CHOP hoidon.

Aineiston perusteella riski saada sekundaarimalignooma viidessä vuodessa follikulaarisen lymfooman diagnoosista oli 1,8 prosenttia ja riski saada sekundaarimalignooma 10 vuodessa oli 6,6 prosenttia (Kuvaaja 6).

Kuvaaja 6. Sekundaarimalignoomien ilmaantuminen aineiston potilaalla kuukausina ensimmäisestä diagnoosipäivästä



8 POHDINTA

Vertaamalla kerätyn aineiston pohjalta määritettyjä tautivapaan ajan ja kokonaiselossaoloajan mediaaneja muihin tutkimuksiin voidaan havaita osittain suuriakin eroja. Koko aineiston tautivapaa ajan mediaani oli 121 kuukautta ja viiden vuoden kuluttua diagnoosista tautivapaiden potilaiden osuus oli 68,7 prosenttia. Tämä syventävien opintojen aineisto on osa suurempaa tutkimusaineistoa, joka kokonaisuudessaan käsitti 1028 potilasta. Suuremman aineiston analyysissä viiden vuoden tautivapaa ajan indeksiksi on saatu R. Prusilan tutkimuksessa 52,7 prosenttia. Vastaavasti suuremman aineiston viiden vuoden kokonaiselossaolon indeksi oli 84,2 prosenttia. Tämän tutkimuksen aineistossa vastaava indeksi oli 91,6 prosenttia. Toisaalta tämän tutkimuksen aineistossa oli ainoastaan keskussairaالاتasolla hoidettuja potilaita. Onkin mahdollista olettaa, että yliopistosairaaloiden hoidossa on enemmän hoidollisesti haastavamman ja aggressiivisemmän taudin omaavia potilaita, joiden ennuste on keskimääräistä huonompi. Tämä voisi selittää tutkimuksen aineiston parempia tautivapaan ajan ja kokonaiselossaoloajan tuloksia. (Prusila *et al.* 2019)

R. Prusilan tutkimuksessa, jossa oli mukana 1028 potilasta, todettiin 14 sekundaarista hematologista malignoomaa. Tutkimuksen perusteella havaittiin riskin sekundaarisyövällä kasvavan suhteessa saatuihin hoitokertoihin. Ensimmäisen hoitolinjan jälkeen riski sekundaariselle hematologiselle malignoomalle oli 0,5 prosenttia viiden vuoden kohdalla, mutta toisen hoitolinjan jälkeen riski viiden vuoden kohdalla oli 1,6 prosenttia. Tämän syventävien opintojen aineistossa riski saada mikä tahansa sekundaarisyöpä oli 1,8 prosenttia viidessä vuodessa. Sekundaarisia syöpiä todettiin tässä tutkimuksessa varsin vähän ja luotettavan analyysin tekeminen näiden tulosten pohjalta ei ole mahdollista. (Prusila *et al.* 2019)

Yleisesti käytössä oleva FILPI pisteytys ennustaa follikulaarisessa lymfoomassa matalan riskin potilaille 5 vuoden kokonaiselosaoloksi 91 prosenttia, keskimääräisen riskin potilaalle 78 prosenttia ja korkean riskin potilaalle 53 prosenttia. Kahden vuoden tautivapaat ajat ovat vastaavasti 84 prosenttia, 70 prosenttia ja 42 prosenttia. Aineiston perusteella matalan riskin potilailla kahden vuoden tautivapaa aika oli 93,9 prosenttia ja viiden vuoden kokonaiselossalo 91,7 prosenttia. Kokonaiselossalo matalan riskin potilailla vastaa hyvin FLIPI-pisteytyksen ennustetta. Aineistossa keskimääräisen riskin potilaat saivat analyysin perusteella huonomman tautivapaan ajan verrattuna korkean riskin potilaisiin, kun seuranta-aikaa oli kulunut yli neljä vuotta. Toisaalta keskisuuren riskin potilaiden

kokonaiselossaoloaika oli parempi viiden vuoden seurannassa, kuin matalan riskin potilailla. Keskisuuren riskin potilailla aineistossa kahden vuoden tautivapaa aika oli kuitenkin 89,3 prosenttia, mikä on merkittävästi FLIPI-pisteytyksen ennustearvoa parempi.

Kaplan Mayer analyysin perusteella havaittiin, että naisten viiden vuoden kokonaiselossaololuku oli 95,2 prosenttia ja miesten 88,3 prosenttia. Voisiko tämän osittain selittää yleisesti naisten korkeammalla eliniän odotteella verrattuna miehiin. Potilaat saavat follikulaarisen lymfooman diagnoosin aineiston perusteella keskimäärin 60 vuoden iässä, varsinkin vanhimmilla potilailla yleinen eliniänodote nousee jo merkittäväksi suhteelliseen elossaolaindeksiin vaikuttavaksi tekijäksi, kun elossaoloaika follikulaarisen lymfooman diagnoosin jälkeen koko ajan on kasvanut. Yleisoireita oli 10 prosentilla potilaista diagnoosihetkellä. Kokonaiselossaolo oli yleisoireita diagnoosivaiheessa sairastaneilla 2,2 prosenttia pienempi viisi vuotta diagnoosista. B-oireilla ei itsenäisenä tekijänä ole selkeää merkitystä follikulaarisen lymfooman ennusteessa tämän aineiston perusteella.

Follikulaarisen lymfooman hoito on kehittynyt viimeisen 20 vuoden aikana huomattavasti, kun rituksimabi on tullut laajamittaiseen käyttöön. Elosaolon mediaania ei enää nykyhoitojen jälkeen voida luotettavasti määrittää. FLIPI-pisteytyksen antaman tautivapaajan ja kokonaiselossaolon ennuste ei enää vastaa nykyhoidolla saavutettua ennustetta. Tulevaisuudessa tulee ottaa entistä enemmän huomioon, minkälaisille riskeille annetut follikulaarisen lymfooman hoidot jatkossa altistavat. Ei ole tarkoituksellista aiheuttaa liiallisen kuormittavilla hoidoilla altistusta muille sekundaarisille sairauksille, kuten hematologisille syöville. Elosaoloajan pidentyessä myös sytostaattien aiheuttamat toksiset haitat nousevat yhä merkittävämmiksi. Näyttö follikulaarisen lymfooman ylläpitohoidosta rituksimabilla on kiistanalainen, elossaolohyötyä ei ole osoitettu (Salles *et al.* 2011). Toistuvilla ylläpitohoidolla saavutetaan luonnollisesti pidempi tautivapaa aika, mutta altistetaan samalla potilas toistuvasti suuremmalla infektioriskille hoidon aikana. Tämä voi alentaa potilaan kokemaan elämänlaatua hoidon aikana. Varsinkin iäkkäämmässä potilasryhmässä tulisi kiinnittää hoidonvalinnassa jatkossa entistä enemmän huomiota elämänlaadun merkitykseen hoitojen aikana.

9 LÄHDELUETTELO

- Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, Ansell SM, Kuruvilla JG, Reeder CB, Thye LS, Anderson DM, Krysiak K, Ramirez C, Qi J, Siegel BA, Griffith M, Griffith OL, Gomez F & Fehniger TA. (2018) Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial. *Blood* 131(2): 182-190.
- Brudno JN & Kochenderfer JN. (2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol* 15(1): 31-46.
- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C & Cipolla CM. (2015) Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 131(22): 1981-1988.
- Cheah CY & Fowler NH. (2016) Idelalisib in the management of lymphoma. *Blood* 128(3): 331-336.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P & Gisselbrecht C. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4): 235-242.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U & Ladetto M. (2016) Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Annals of Oncology* 27: v83-v90.
- Freedman A. (2014) Follicular lymphoma: 2014 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 89(4): 429-436.
- Heider A & Niederle N. (2001) Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Anticancer Drugs* 12(9).
- Hitz F, Ketterer N, Lohri A, Mey U, Pederiva S, Renner C, Taverna C, Hartmann A, Yeow K, Bodis S & Zucca E. (2011) Diagnosis and treatment of follicular lymphoma. *Swiss Med Wkly* 141: w13247.
- Izutsu K. (2014) Treatment of follicular lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 54(1): 31-37.
- Kahl BS & Yang DT. (2016) Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies. *Blood* 127(17): 2055-2063.
- Kridel R, Sehn LH & Gascoyne RD. (2012) Pathogenesis of follicular lymphoma. *J Clin Invest* 122(10): 3424-3431.
- Madsen ML, Due H, Ejsskjær N, Jensen P, Madsen J & Dybkær K. (2019) Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol* 84(3): 471-485.
- Malila N, Pitkaniemi J & Virtanen A. (2019) Suomen Syöpärekisteri -Syöpä 2017.

- Martin P, Chen Z, Cheson BD, Robinson KS, Williams M, Rajguru SA, Friedberg JW, van der Jagt, R. H., LaCasce AS, Joyce R, Ganjoo KN, Bartlett NL, Lemieux B, VanderWalde A, Herst J, Szer J, Bar MH, Cabanillas F, Dodds AJ, Montgomery PG, Pressnail B, Ellis T, Smith MR & Leonard JP. (2017) Long-term outcomes, secondary malignancies and stem cell collection following bendamustine in patients with previously treated non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 178(2): 250-256.
- Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, Vasishtha M, Messina M, Holmes AB, Ouillet P, Trifonov V, Rossi D, Tabbò F, Ponzoni M, Chadburn A, Murty VV, Bhagat G, Gaidano G, Inghirami G, Malek SN, Rabadan R & Dalla-Favera R. (2014) Genetics of follicular lymphoma transformation. *Cell Rep* 6(1): 130-140.
- Prusila REI, Sorigue M, Jauhainen J, Mercadal S, Postila A, Salmi P, Tanhua T, Tikkanen S, Kakko S, Kuitunen H, Pollari M, Nystrand I, Kuusisto MEL, Vasala K, Jantunen E, Korkeila E, Karihtala P, Sancho JM, Turpeenniemi-Hujanen T & Kuittinen O. (2019) Risk of secondary haematological malignancies in patients with follicular lymphoma: an analysis of 1028 patients treated in the rituximab era. *Br J Haematol* 187(3): 364-371.
- Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, Marcheselli R, Pozzi S, Luminari S, Lombardo M, Buda G, Lazzaro A, Gobbi PG, Stelitano C, Morabito F, Quarta G & Brugiattelli M. (2008) Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study. *Haematologica* 93(3): 398-404.
- Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, Wenger M & Maloney DG. (2017) Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther* 34(10): 2232-2273.
- Salles G, Seymour JF, Offner F, López-Guillermo A, Belada D, Xerri L, Feugier P, Bouabdallah R, Catalano JV, Brice P, Caballero D, Haioun C, Pedersen LM, Delmer A, Simpson D, Leppä S, Soubeyran P, Hagenbeek A, Casasnovas O, Intragumtornchai T, Fermé C, da Silva MG, Sebban C, Lister A, Estell JA, Milone G, Sonet A, Mendila M, Coiffier B & Tilly H. (2011) Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377(9759): 42-51.
- Stenner F & Renner C. (2018) Cancer Immunotherapy and the Immune Response in Follicular Lymphoma. *Front Oncol* 8: 219.
- Vidal L, Gaftor-Gvili A, Salles G, Bousseta S, Oberman B, Rubin C, van Oers MH, Fortpied C, Ghielmini M, Pettengell R, Witzens-Harig M, Dreger P, Vitolo U, Gomes da Silva M, Evangelista A, Li H, Freedman L, Habermann TM & Shpilberg O. (2017) Rituximab maintenance improves overall survival of patients with follicular lymphoma-Individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer* 76: 216-225.